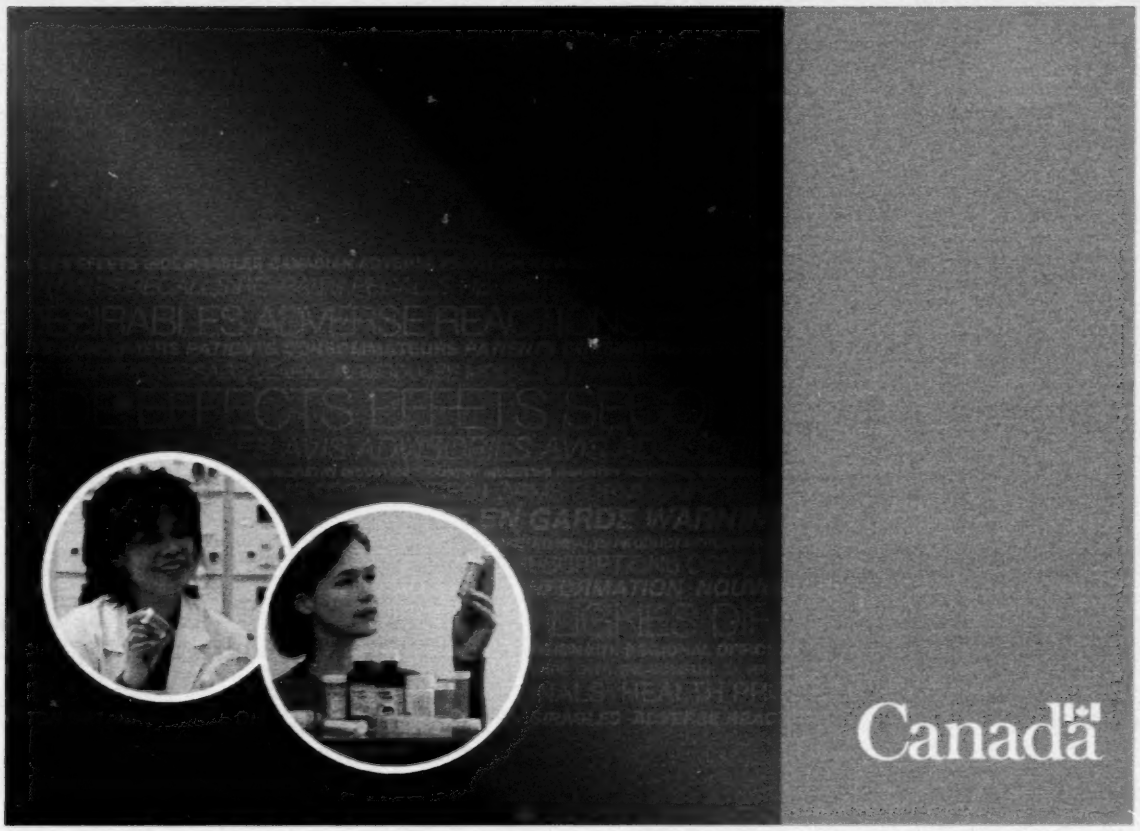
Présentation des plans de gestion des risques ciblés et des engagements de suivi pour les produits sur ordonnance à base d'opioïdes

Document d'orientation à l'intention de l'industrie

Date d'entrée en vigueur : Le 2 mai 2018



Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Submission of targeted risk management plans and follow-up commitments for prescription opioid-containing products - Guidance for industry

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018
Date de publication : mai 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-236/2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-26581-0
Pub. : 180051

Avant-propos

Les lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Elles fournissent également aux membres du personnel des renseignements sur la façon de mettre en œuvre le mandat et les obj[illegible]de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document ***pourraient*** être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faudrait examiner ces autres approches au préalable en consultation avec le programme touché pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Dans la foulée de ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaires, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec l'avis d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices qui s'appliquent.

Ce document devrait être lu en parallèle avec la partie C, division 1 du Règlement sur les aliments et drogues. En cas de contradiction ou d'incompatibilité, les règlements ont préséance sur le présent document[1].

Table des matières

1 Introduction 1

1.1 Objectif de la politique 1
1.2 Énoncés de politique 2
1.3 Portée et application 2

2 Définitions et acronymes 5

3 Directives pour la mise en œuvre 7

3.1 Considérations générales 7
3.2 Sections obligatoires du Plan canadien ciblant la gestion des risques spécifiques aux opioïdes 7
3.2.1 Section du profil d'innocuité 8
3.2.2 Section du plan de pharmacovigilance 9
3.2.2.1 Étude d'innocuité post-autorisation prospective 10
3.2.2.2 Étude d'innocuité post-autorisation rétrospective 11
3.2.2.3 Système de surveillance multiple longitudinale ou transversale 12
3.2.3 Section du plan d'atténuation des risques 12
3.2.3.1 Programme d'éducation 13
3.2.3.2 Pré-approbation des documents 14
3.2.3.3 L'autocollant d'avertissement et l'information destinée aux patients 14
3.2.4 Évaluation de l'efficacité des activités d'atténuation des risques 15
3.3 Processus et échéancier de la présentation du Plan canadien ciblant la gestion des risques spécifiques aux opioïdes 17
3.4 Processus de mise en œuvre et application 19
3.5 Période de consultation et demandes d'état 19

Annexe 1 – Coordonnées 21

Références 23

1 Introduction

Les opioïdes sont réglementés en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. La majorité des opioïdes sur ordonnance commercialisés sont utilisés pour combattre la douleur, mais certains sont également utilisés pour lutter contre la toux modérée ou grave et la diarrhée, comme anesthésiques ou pour soigner les troubles liés à l'utilisation des opioïdes.

Bien que les opioïdes offrent un soulagement efficace de la douleur à de nombreux patients, ils présentent des risques potentiels, y compris la survenue possible de troubles liés à l'usage d'opioïdes. Pour accroître la sécurité des patients, Santé Canada a déterminé qu'il était nécessaire d'accroître la surveillance réglementaire des opioïdes d'ordonnance sur le marché afin d'atténuer leurs risques, de répondre aux incertitudes et de mieux informer les patients sur leurs méfaits potentiels.

La ministre de la Santé a annoncé les *Mesures fédérales concernant les opioïdes* le 17 juin 2016 en réponse à la crise grandissante des opioïdes sur le plan de la santé publique. L'un des engagements pris dans les *Mesures fédérales concernant les opioïdes* était la mise en œuvre obligatoire de plans de gestion des risques (PGR) pour les produits sur ordonnance contenant des opioïdes. En novembre 2016, un Groupe consultatif scientifique sur les opioïdes (GCS-opioïdes)[2] a été convoqué par Santé Canada pour formuler des recommandations sur la surveillance et la gestion des risques liés aux opioïdes. Les recommandations de ce groupe ont été prises en considération lors de la rédaction de la présente ligne directrice.

1.1 Objectif de la politique

En vertu du paragraphe C.01.014.21(1) du *Règlement sur les aliments et drogues*, le/la ministre de la Santé a le pouvoir d'assortir de conditions l'autorisation relative à l'identification numérique (DIN) d'un médicament inscrit à la partie B de la *Liste des opioïdes*[3] (la Liste) ou de modifier de telles conditions. Santé Canada a l'intention d'utiliser le pouvoir du/de la ministre d'imposer ou de modifier les conditions relatives au DIN d'un médicament sur ordonnance figurant dans la partie B de la *Liste des opioïdes*[3] afin d'exiger que les titulaires d'une autorisation de mise en marché soumettent un Plan canadien ciblant la gestion des risques spécifiques aux opioïdes (PCcGRSO) et entreprennent les activités qui y sont définies.

La délivrance d'une autorisation de mise en marché indique que le fabricant a fourni suffisamment de données pour démontrer que les avantages du médicament l'emportent sur les méfaits potentiels au moment de l'autorisation de mise en marché. L'application des conditions et la mise en œuvre du PCcGRSO assurent une surveillance accrue du médicament opioïde sur le marché et peuvent être utilisées pour combler les lacunes qui restent dans les données ou mieux caractériser certaines incertitudes pour s'assurer que les avantages du produit l'emportent sur ses méfaits lorsqu'il est utilisé dans la totalité de la population exposée. En particulier, les objectifs de la politique sont les suivants:

- Normaliser et renforcer la rigueur de la surveillance post-commercialisation des opioïdes sur ordonnance en vue d'améliorer la quantification et la caractérisation des risques associés aux méfaits liés aux opioïdes chez les patients canadiens;
- Mettre en place des activités ciblées d'atténuation des risques pour prévenir ou réduire les méfaits liés aux opioïdes sur ordonnance au Canada.

1.2 Énoncés de politique

Toutes les autres lignes directrices et politiques de Santé Canada visant à faciliter la préparation et le dépôt des présentations de médicaments, ainsi que celles qui se rapportent aux plans de gestion des risques, demeurent en vigueur.

La présente ligne directrice doit être utilisée en parallèle avec les lignes directrices de Santé Canada qui suivent :

- *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*[5];
- *Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central*[6].
- *La distinction entre les activités publicitaires et les autres activités*[6].

Contrairement aux PGR en place à l'heure actuelle pour certains produits, les PCcGRSO soumis en vertu de cette politique sont adaptés aux produits opioïdes sur ordonnance.

Un PCcGRSO n'a pas pour objet de couvrir tous les risques liés à un opioïde sur ordonnance; il est axé sur les méfaits liés aux opioïdes chez les patients canadiens. Les autres risques associés à un opioïde sur ordonnance devraient être inclus dans un PGR général qui sera exigé pour certains produits, conformément à la *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*[4], et qui sort du cadre de la présente ligne directrice sur les PCcGRSO. Le DAMM a le choix de réunir le contenu des deux PGR dans un même document ou de fournir deux PGR distincts.

L'acceptabilité du contenu d'un PCcGRSO individuel sera déterminée au cas par cas et dépend des détails et des circonstances de chaque présentation.

Tout matériel concernant l'usage des opioïdes fournis directement par le DAMM aux professionnels de la santé devrait être soumis à un organisme de pré-approbation reconnu par Santé Canada pour un examen, et jugées conformes avec les exigences législatives et réglementaires des dispositions relatives à la publicité avant la diffusion (préautorisée). Ce matériel devrait être clairement mentionnée et annexé au PCcGRSO (se reporter à la section 3.2.3 de ce guide pour plus de détails).

Santé Canada, en collaboration avec les fabricants, surveillera périodiquement les critères énoncés dans la présente ligne directrice pour s'assurer que le PCcGRSO demeure efficace pour la prévention ou la réduction des méfaits liés aux opioïdes sur ordonnance au Canada, tout en maintenant l'accès aux traitements pour les patients et en réduisant au minimum tout fardeau potentiel pour le système des soins de santé.

1.3 Portée et application

Le présent document fournit au titulaire de l'autorisation de mise en marché des directives sur :

- la façon de se conformer aux conditions;
- le contenu recommandé des PCcGRSO;
- le processus et les échéanciers selon lesquels les conditions s'appliqueront à l'autorisation d'un DIN d'opioïde sur ordonnance.

Les exigences relatives à la présentation des PCcGRSO sont limitées aux opioïdes sur ordonnance inclus dans la partie B de la Liste, qui est incorporée par renvoi dans le Règlement[3]. La Liste répertorie les produits par principe actif afin que les titulaires d'autorisation, les professionnels de la santé et le public sachent avec certitude à quels

produits ces dispositions s'appliquent. La Liste est administrée par Santé Canada et publiée sur le site Web du gouvernement du Canada[3]. Les intervenants seront avisés de toute modification subséquente de la Liste et auront l'occasion de formuler des commentaires, conformément à la politique de Santé Canada sur les modifications apportées aux documents incorporés par renvoi.

Les produits qui ne figurent pas sur la Liste à l'heure actuelle – comme les opioïdes vendus sans ordonnance, les opioïdes utilisés uniquement dans les hôpitaux et les nouveaux ingrédients pharmaceutiques actifs ayant une structure chimique ou une action pharmacologique semblable à celle des opioïdes – peuvent être examinés en vue de leur inclusion dans la partie B de la Liste[3], au besoin. Les intervenants seront avisés de toute modification subséquente de la Liste et auront l'occasion de la commenter, conformément à la politique de Santé Canada sur la modification des documents incorporés par renvoi.

Les PCcGRSO ne sont pas exigés pour les produits opioïdes (DIN) qui doivent être administrés sous la supervision d'un professionnel de la santé. Les situations dans lesquelles l'administration sous la supervision d'un professionnel de la santé se produirait habituellement comprennent : une salle d'hôpital pour les patients admis, les foyers de soins infirmiers, les cliniques externes, les services des urgences et les services de chirurgie ambulatoire.

2 Définitions et acronymes

Méfaits liés aux opioïdes : Aux fins de la présente ligne directrice, les « *méfaits liés aux opioïdes* » sont définis comme étant tout effet indésirable lié à un trouble de l'utilisation des opioïdes résultant de l'utilisation thérapeutique ou non thérapeutique d'un produit pharmaceutique.

Surveillance active : Un système de surveillance active, tel que défini par l'Organisation mondiale de la Santé, correspond à la collecte d'un ensemble de renseignements d'innocuité sur les cas à titre de processus continu organisé au préalable. La surveillance active peut être : (1) axée sur un médicament : déterminer les événements indésirables chez les patients qui prennent certains produits; (2) axée sur le cadre : déterminer les événements indésirables dans certains milieux de soins de santé où ils sont susceptibles d'être présents lors d'un traitement; ou (3) axée un événement : déterminer les événements indésirables susceptibles d'être associés à des produits médicaux[7,8]. Un exemple de surveillance active est le suivi des patients traités avec un produit pharmaceutique particulier par un système de gestion des risques. Les patients qui font exécuter une ordonnance de ce produit peuvent être invités à répondre à un court sondage et à permettre que l'on communique avec eux plus tard[8].

Étude de cas-témoin : Plan d'étude épidémiologique permettant de déterminer les cas de maladie (ou d'événements) et de sélectionner ensuite les patients de la population source à l'origine des cas qui ne présentent pas la maladie ou l'événement d'intérêt au moment de la sélection comme témoins. Les probabilités d'exposition des deux groupes sont ensuite comparées[8].

Étude de cohorte : Plan d'étude épidémiologique selon lequel la survenue d'un événement d'intérêt est surveillée dans une population à risque au fil du temps. L'information sur l'état d'exposition est connue tout au long de la période de suivi pour chaque participant à l'étude. Étant donné que l'exposition de la population au cours du suivi est connue, les taux d'incidence peuvent être calculés[8].

Mauvais usage : Aux fins de la présente directive, le terme « *mauvais usage* » désigne l'utilisation intentionnelle ou non intentionnelle d'un produit pharmaceutique d'une manière inappropriée (c'est-à-dire en dehors de l'indication ou de la posologie prescrites) à des fins thérapeutiques[9].

Étude non interventionnelle : Une étude qui répond cumulativement aux exigences suivantes : 1) le médicament est prescrit conformément aux pratiques cliniques; 2) l'affectation du patient à une stratégie thérapeutique particulière n'est pas décidée à l'avance par un protocole d'essai mais relève de la pratique courante, et la prescription du médicament est clairement séparée de la décision d'inclure le patient dans l'étude; 3) aucune procédure de diagnostic ou de surveillance supplémentaire n'est appliquée aux patients, et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour l'analyse des données recueillies[10].

Étude d'innocuité post-autorisation (EIPA) : Étude relative à un produit pharmaceutique autorisé menée dans le but de déterminer, de caractériser ou de quantifier un danger, de confirmer le profil d'innocuité du produit pharmaceutique ou d'évaluer l'efficacité des mesures de gestion des risques. Une EIPA peut être interventionnelle ou non interventionnelle[8].

Programme de surveillance des ordonnances (PSO) : Approche proactive et exhaustive pour recueillir et analyser l'information sur la prescription et la délivrance de certains médicaments surveillés[11].

Surveillance passive : Méthode de surveillance dans laquelle les fournisseurs de soins de santé et les consommateurs prennent l'initiative de communiquer, au moyen d'un système de déclaration spontanée, les réactions indésirables aux médicaments qui pourraient être survenues chez certains patients[8].

Conditions : Les conditions d'une autorisation de DIN sont des exigences exécutoires que le DAMM doit respecter en vertu de l'art. 21.7 de la *Loi sur les aliments et drogues*. Le/la ministre de la Santé a le pouvoir, en vertu de l'article C.01.014.21 du *Règlement sur les aliments et drogues*, d'imposer et de modifier les conditions qui s'appliquent à un opioïde de classe B.

Dépendance psychologique : Fait référence à la consommation incontrôlée d'alcool ou de substances psychoactives[12].

Dépendance physique : Concerne la tolérance et les symptômes de sevrage[11].

Syndrome de sevrage : Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la « dépendance », sous son acception psychopharmacologique plus limitée. Le sevrage des opioïdes s'accompagne de rhinorrhée (nez qui coule), de larmoiement (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, de chair de poule et, après 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques[13].

Population à risque élevé : Aux fins de la présente directive, la population à risque élevé désigne les patients qui présentent des facteurs de risque de surdose ou de dépendance aux opioïdes (p. ex. utilisation prolongée des opioïdes [> 3 mois] et trouble lié à l'utilisation d'une substance)[14].

3 Directives pour la mise en œuvre

3.1 Considérations générales

- Le format devrait suivre les directives énoncées dans le document de Santé Canada *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*[1]. Cependant, il devrait être clair que dans le cas des PCcGRSO, la présentation d'un addendum canadien à un PGR de l'Union Européen déjà préparé n'est pas acceptable. Les fabricants doivent présenter des données sur l'innocuité et les activités de pharmacovigilance et de réduction des risques propres au Canada dans un PCcGRSO complet.

- Un PCcGRSO peut porter sur un seul produit ou plusieurs produits ayant le même ingrédient opioïde actif.

- Les DAMM sont encouragés à travailler ensemble, si possible, pour élaborer une approche commune en matière d'études de pharmacovigilance et de mesures d'atténuation des risques pour les produits similaires (c.-à-d. ceux qui comportent le même ingrédient opioïde actif). Cela permettra d'assurer l'uniformité des diverses activités de pharmacovigilance et de minimiser les chevauchements.

- Les initiatives déléguées ou partagées (par exemple, les études post-commercialisation) avec d'autres DAMM doivent être décrites en détail dans le PCcGRSO (le cas échéant). Une liste à jour des collaborateurs et les responsabilités de chaque délégué doivent également être incluses (le cas échéant).

- Santé Canada reconnaît que d'autres activités ou sources de données non décrites dans le présent document d'orientation pourraient devoir être prises en compte. Bien que la présentation des PCcGRSO sera exigée par les conditions imposées, une attention particulière sera accordée à la complexité et à la faisabilité des activités de pharmacovigilance et de réduction des risques avant la modification des conditions pour exiger ces études.

- Dans les situations où certaines mesures de pharmacovigilance ou de réduction des risques ne sont pas applicables ou réalisables pour un produit particulier, une justification doit être fournie à Santé Canada, en vue de discussions pendant la période de consultation avant la présentation du PCcGRSO.

3.2 Sections obligatoires du Plan canadien ciblant la gestion des risques spécifiques aux opioïdes

Le/la ministre de la Santé, en vertu de l'article C.01.014.21 du *Règlement sur les aliments et drogues*, impose les conditions relatives à tous les opioïdes sur ordonnance. Voici les modalités et conditions pertinentes pour le contenu du PCcGRSO:

1) Le PCcGRSO doit contenir les renseignements suivants :
   a) une section détaillée sur le profil d'innocuité qui :
      i) décrit quantitativement et qualitativement la survenue de méfaits liés aux opioïdes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada; et
      ii) fournit des renseignements détaillés sur les lacunes des données et les incertitudes relatives aux méfaits liés aux opioïdes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada;
   b) une section détaillée sur le plan de pharmacovigilance qui :

i) décrit les activités courantes (surveillance passive) et supplémentaires (surveillance active) que vous mettrez en œuvre pour surveiller et caractériser les méfaits liés aux opioïdes et les incertitudes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada; et
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités;

c) une section détaillée sur le plan d'atténuation des risques qui :
i) décrit les activités d'atténuation des risques (au-delà de l'étiquetage du produit approuvé) qui sont conçues pour réduire au minimum ou prévenir la survenue de méfaits liés aux opioïdes chez les Canadiens qui utilisent NOM DU MÉDICAMENT;
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités;
iii) fournit tout document communiqué par le DAMM aux médecins relativement à NOM DU MÉDICAMENT; et
iv) démontre que le matériel visé à (iii) a été soumis à un organisme indépendant de pré-approbation de la publicité (OPP) reconnu par Santé Canada pour déterminer si les matériaux sont promotionnels, et pour ceux qui sont promotionnelles, une décision à savoir si le matériel est conforme aux modalités de l'autorisation de mise en marché. Le plan doit comprendre les éléments suivants :
- la date à laquelle le matériel a été soumis à l'OPP;
- le nom de l'OPP;
- la date de l'examen; et
- le résultat de l'OPP déterminations visées à (iii) ci-dessus.

d) une section détaillée sur l'évaluation de l'efficacité des activités d'atténuation des risques qui :
i) décrit les activités que le DAMM réalisera pour évaluer l'efficacité des activités d'atténuation des risques par rapport aux résultats en matière de santé chez les Canadiens qui utilisent NOM DU MÉDICAMENT;
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités.

2) Le PCcGRSO doit être révisé annuellement afin de :
a) mettre à jour la section Profil d'innocuité en ajoutant les nouvelles données probantes (quantitatives ou qualitatives) sur les méfaits ou les incertitudes liées aux opioïdes qui découlent des activités de surveillance et de caractérisation des risques menées au Canada ou à l'étranger (p. ex. études pharmacoépidémiologiques ou essais cliniques portant sur NOM DU MÉDICAMENT);
b) mettre à jour les sections sur la pharmacovigilance et l'atténuation des risques pour fournir l'état des activités de pharmacovigilance et d'atténuation des risques en cours et décrire les modifications relatives à ces sections.

Les sections suivantes présentent la recommandation de Santé Canada sur la façon de se conformer aux conditions susmentionnées.

3.2.1 Section du profil d'innocuité

Conformément aux conditions s'appliquant au DIN d'un produit opioïde, le DAMM doit fournir une section détaillée sur le profil d'innocuité qui :

i) décrit quantitativement et qualitativement la survenue de méfaits liés aux opioïdes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada; et
ii) fournit des renseignements détaillés sur les lacunes des données et les incertitudes relatives aux méfaits liés aux opioïdes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada.

Afin de faciliter les comparaisons entre les risques associés à différents produits et d'éclairer la prise de décision, la section sur le profil d'innocuité devrait comprendre, sans s'y limiter, les éléments recommandés suivants :

- Analyse des méfaits liés aux opioïdes en fonction des chiffres bruts et des taux de déclaration ou d'incidence des événements dans le contexte de l'exposition mondiale et canadienne post-commercialisation (le cas échéant).
- Les tendances canadiennes en matière de méfaits liés aux opioïdes qui se rapportent au produit doivent être fournies (dans le temps, selon l'âge et le sexe, la région, l'indication, l'utilisation concomitante d'autres substances contrôlées, etc.). Lorsqu'un même PCcGRSO couvre plusieurs préparations (p. ex. à libération immédiate et à libération prolongée), il convient de ventiler selon la préparation, chaque fois que c'est possible, les données sur les méfaits liés aux opioïdes qui ont été recueillies lors de la surveillance active (p. ex. étude d'innocuité post-autorisation [EIPA]).

3.2.2 Section du plan de pharmacovigilance

Conformément aux conditions s'appliquant au DIN d'un produit opioïde, le DAMM doit fournir une section détaillée sur le plan de pharmacovigilance qui :

i) décrit les activités courantes (surveillance passive) et supplémentaires (surveillance active) qui sont ou seront mises en place pour surveiller et caractériser les méfaits liés aux opioïdes et les incertitudes lors de l'utilisation de NOM DU MÉDICAMENT au Canada; et
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités.

Pour chaque type de surveillance, une stratégie de recherche (y compris l'échéance de déclaration des données) ou un protocole d'étude doit être clairement documenté. Les termes les plus récents concernant les effets indésirables (termes privilégiés par MedDRA) devraient être utilisés pour l'extraction spontanée des données.

La surveillance passive des événements indésirables est, à elle seule, jugée insuffisante pour satisfaire aux exigences ci-dessus, en raison de problèmes bien connus liés à la sous-déclaration et à la mauvaise qualité des déclarations. Par conséquent, dans le cadre de la pharmacovigilance, une ou plusieurs des activités de surveillance active suivantes peuvent être nécessaires pour combler les lacunes actuelles dans les connaissances :

- Une étude d'innocuité post-autorisation (EIPA) prospective non interventionnelle bien conçue, qui estime l'incidence des méfaits liés aux opioïdes dans la population de patients indiquée;
- Une EIPA rétrospective non interventionnelle dans les populations à risque élevé; et/ou
- Un système de surveillance permettant le suivi des résultats concernant les méfaits liés aux opioïdes (longitudinaux ou transversaux) analysés chez diverses populations au Canada.

Jalons :

- La présentation du protocole final devrait être incluse dans le PCcGRSO initial.
- Les rapports d'étape sont soumis dans les PCcGRSO mis à jour qui, selon les conditions, doivent être fournis à Santé Canada sur une base annuelle.

Considérations additionnelles

Les protocoles d'étude doivent être préparés avant le début des études, avec la participation de méthodologistes et de statisticiens qualifiés. Le choix des facteurs de risque doit être fait *au préalable*, avec la direction de l'effet prévue pour réduire le risque de conclusions erronées. En outre, les facteurs qui ont déjà été établis dans la

littérature doivent être inclus. De plus, les associations significatives à l'égard de facteurs de risque doivent être présentées, si possible, en termes d'effets relatifs et absolus.

Le rôle du fabricant devrait être limité à la commandite, à l'examen du protocole et à la présentation de commentaires non contraignants. La conception, la mise en œuvre ou l'interprétation de l'étude ne doivent pas être indûment influencées par les parties qui pourraient tirer un bénéfice financier des résultats. Idéalement, les études post-commercialisation devraient être réalisées par des organisations à but non lucratif.

Lors de l'élaboration d'un PCcGRSO, les DAMM devraient consulter à l'avance la Direction des produits de santé commercialisés de Santé Canada au sujet de l'applicabilité, de la faisabilité et de la conception des études proposées. La faisabilité de mesures particulières fera l'objet de discussions et sera examinée pendant les périodes de consultation.

3.2.2.1 Étude d'innocuité post-autorisation prospective

Pour une EIPA prospective, les éléments recommandés à inclure dans le PCcGRSO comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

a) Conception : Étude de cohorte dans la population de patients indiquée.
b) Objectif principal : Estimer l'incidence des méfaits liés aux opioïdes au Canada. Les données sur les événements indésirables doivent être stratifiées selon l'intention (par exemple, intentionnelle ou non intentionnelle) dans la mesure du possible.
c) Objectifs secondaires : Caractériser et quantifier la prévalence des facteurs de risque (énumérés ci-dessous) dans la population de patients et évaluer leurs effets sur le risque de méfaits liés aux opioïdes. Les facteurs de confusion devraient être déterminés.
    - Données démographiques sur les patients (p. ex. âge, sexe, origine ethnique);
    - Principe actif, présentation et voie d'administration;
    - Posologie;
    - Durée d'utilisation de l'opioïde;
    - Spécialité du prescripteur;
    - Indication;
    - Médicaments psychotropes concomitants;
    - Antécédents personnels ou familiaux de trouble lié à l'utilisation d'une substance;
    - Antécédents personnels ou familiaux de maladie mentale;
    - Autres facteurs pertinents (p. ex., antécédents médicaux, région géographique, facteurs socioéconomiques).
d) Sources de données : L'étude ou les études doivent présenter des estimations des méfaits liés aux opioïdes qui sont représentatives à l'échelle nationale, ou qui sont fondées sur des données de multiples régions géographiques et qui peuvent raisonnablement être généralisées à l'échelle nationale. En l'absence de données nationales, des études plus petites ou régionales peuvent fournir des informations, mais doivent être accompagnées d'une explication claire de leur représentativité et de leur généralisabilité pour une interprétation appropriée.
e) L'étude ou les études doivent évaluer l'étendue des méfaits liés aux opioïdes qui sont propres à chaque préparation et à l'ingrédient actif globalement.
f) L'exposition aux opioïdes doit être vérifiée à l'aide d'outils validés (p. ex. des tests de dépistage des drogues) lorsque cela est possible et ne doit pas reposer uniquement sur la déclaration volontaire des patients.

g) Considérations relatives à la puissance : La taille de l'étude projetée, la précision recherchée pour les estimations de l'étude et tout calcul de la taille de l'échantillon pouvant au minimum détecter un risque avec une précision statistique donnée doivent être précisés au préalable dans le PCcGRSO.

h) La durée nécessaire de l'étude peut dépendre de divers facteurs, y compris l'utilisation des médicaments, la part de marché et l'évolution du marché :

i) Jalons :
   - Présentation du protocole final : à inclure dans le PCcGRSO.
   - Présentation de rapport intermédiaire : à mi-parcours de l'étude (p. ex., une fois que 50 % des expositions cibles ont été atteintes).
   - Présentation du rapport final : dans les 48 mois suivant l'imposition des conditions à l'égard des DIN.

3.2.2.2 Étude d'innocuité post-autorisation rétrospective

Dans le cas d'une étude EIPA rétrospective, les éléments recommandés à inclure dans le PCcGRSO comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

a) Conception : Étude observationnelle (p. ex. cohorte, cas-témoin, etc.)

b) Objectif principal : Estimer, à l'aide de bases de données canadiennes, le risque de méfaits liés aux opioïdes lors de l'utilisation d'opioïdes sur ordonnance. Les données doivent être stratifiées par intention autant que possible.

c) Objectifs secondaires : Quantifier la prévalence de variables importantes et de facteurs de risque connus dans la population de patients et évaluer leurs effets sur le risque de méfaits liés aux opioïdes. Les facteurs de confusion doivent être déterminés. Voici une liste de variables et de facteurs de risque potentiels :
   - Données démographiques sur les patients (p. ex. âge, sexe, origine ethnique);
   - Principe actif, présentation et voie d'administration;
   - Posologie;
   - Durée d'utilisation de l'opioïde;
   - Spécialité du prescripteur;
   - Indication;
   - Médicaments psychotropes concomitants;
   - Antécédents personnels ou familiaux de trouble lié à l'utilisation d'une substance;
   - Antécédents personnels ou familiaux de maladie mentale;
   - Autres facteurs pertinents (p. ex., antécédents médicaux, région géographique, facteurs socioéconomiques).

d) Sources de données : Bases de données canadiennes d'information sur la santé couvrant les populations de patients pertinentes.

e) En raison de la nature rétrospective de l'étude, il se pourrait que les sources de données n'aient pas toutes la capacité de faire la distinction entre les produits de marque et génériques ou entre plusieurs produits génériques. Par conséquent, lorsque des versions génériques et de marque d'un produit sont commercialisées, toutes doivent être incluses dans l'étude.

f) Les mesures de l'exposition et des résultats qui comprennent les méfaits liés aux opioïdes autodéclarés doivent être validées avant le début de l'étude.

g) Jalons :

- Présentation du protocole final : inclus dans le PCcGRSO.
- Achèvement de l'étude : 24 mois après que les conditions ont été imposées à l'égard des DIN.
- Présentation du rapport final : dans les 30 mois suivant l'imposition des conditions à l'égard des DIN.

3.2.2.3 Système de surveillance multiple longitudinale ou transversale

Ce système doit permettre de surveiller différentes populations visées ou à risque élevé et de recueillir des données qui serviront de numérateurs à l'égard de différentes facettes des méfaits liés aux opioïdes au Canada.

Pour un système de surveillance multiple longitudinale ou transversale, les éléments recommandés à inclure dans le PCcGRSO comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants :

Une collecte de données continue et systématique, par exemple au moyen des sources suivantes :

- Bases de données sur les événements indésirables appartenant au DAMM
- Programmes de surveillance des ordonnances
- Admissions à l'hôpital
- Pharmacies
- Centres antipoison
- Programmes de traitement aux opioïdes au Canada
- Surveillance par Internet des troubles liés à l'usage de drogues et de substances
- Enquêtes auprès des patients ou de la population générale

Jalons :

- Présentation du protocole final : inclus dans le PCcGRSO.
- Présentation du rapport annuel : à partir de 12 mois suivant l'imposition des conditions à l'égard des DIN.

3.2.3 Section du plan d'atténuation des risques

Conformément aux conditions qui s'appliquent au DIN d'un produit opioïde, le DAMM doit fournir une section détaillée sur le plan d'atténuation des risques qui :

i) décrit les activités d'atténuation des risques (au-delà de l'étiquetage du produit approuvé) qui sont conçues pour réduire au minimum ou prévenir la survenue de méfaits liés aux opioïdes chez les Canadiens qui utilisent NOM DU MÉDICAMENT;
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités;
iii) fournit tout document communiqué par le DAMM aux médecins relativement à NOM DU MÉDICAMENT; et

iv) démontre que le matériel visé à (iii) a été soumis à un organisme indépendant de pré-approbation de la publicité (OPP) reconnu par Santé Canada pour déterminer si les matériaux sont promotionnels, et pour ceux qui sont promotionnels, une décision à savoir si le matériel est conforme aux modalités de l'autorisation de mise en marché. Le plan doit comprendre les éléments suivants :

- la date à laquelle le matériel a été soumis à l'OPP;
- le nom de l'OPP;
- la date de l'examen; et
- le résultat de l'OPP déterminations visées à (iii) ci-dessus.

La *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*[4] contient des directives plus précises au sujet des mesures courantes d'atténuation des risques.

Pour les mesures supplémentaires d'atténuation des risques, l'analyse qui suit suppose que les outils d'éducation destinés aux professionnels de la santé et aux patients représentent une norme acceptable pour tous les opioïdes dont l'autorisation de mise en marché est assortie de conditions. Cependant, il est reconnu que l'approche d'atténuation des risques peut évoluer tout au long du cycle de vie du produit thérapeutique et que divers outils pourraient éventuellement être mis en œuvre. De plus, une telle approche pourrait être exigée pour certains produits en fonction de leur profil risques-avantages particulier. Ces mesures supplémentaires pourraient comprendre, par exemple, la mise en œuvre d'une distribution et d'une prescription restreintes, ou l'établissement de registres ou de programmes d'accès liés au rendement, tels que définis par le CIOMS IX[15].

Au moment de prendre des décisions sur la nécessité d'adopter d'autres mesures d'atténuation des risques, Santé Canada tiendra compte des effets positifs supplémentaires de l'équilibre entre les avantages et les risques du produit, ainsi que des conséquences imprévues sur le flux des travaux existant et les normes de soins dans divers cadres de soins de santé.

3.2.3.1 Programme d'éducation

L'éducation des professionnels de la santé est considérée comme un élément important pour réduire ou prévenir les méfaits liés aux opioïdes, tout en préservant les normes de soins les plus rigoureuses pour les populations de patients indiquées. Par conséquent, le DAMM doit promouvoir l'utilisation de programmes d'éducation élaborés par des fournisseurs de formation continue (FC) certifiés.

Un programme d'éducation à privilégier comprend des méthodes d'enseignement interactives ainsi que des composantes expérientielles et didactiques et fournit de l'information sur les éléments clés suivants de l'utilisation des opioïdes:

- Évaluation des patients avant de décider d'entreprendre un traitement par opioïdes, notamment :
  - Évaluation complète, y compris l'évaluation de la douleur, les antécédents médicaux, l'état psychiatrique, les antécédents d'utilisation de substances et les médicaments concomitants;
  - Évaluation du risque de dépendance;
  - Évaluation de l'efficacité pour l'indication;
  - Évaluation du comportement de recherche de drogue.

- Début du traitement, réalisation d'un essai d'opioïdes chez le patient, modification de la posologie et arrêt de l'utilisation des opioïdes
  - L'importance d'inclure l'indication dans chaque prescription d'opioïdes;
  - Sélection appropriée de l'opioïde et de la posologie initiale;
  - Approche d'ajustement de la posologie;
  - Surveillance précoce de l'efficacité et du risque de mauvais usage, réévaluation;
  - Rotation et diminution graduelle des opioïdes;
  - Arrêt de l'utilisation des opioïdes.
- Explication des avantages et des risques potentiels du traitement aux opioïdes et obtention du consentement éclairé du patient;
- Surveillance du traitement aux opioïdes à long terme;
- Traitement de populations particulières (p. ex. personnes âgées, adolescents, femmes enceintes, personnes atteintes de troubles psychiatriques concomitants);
- Reconnaissance et prise en charge des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes;
- Renseignements sur l'innocuité du produit, en accord avec la monographie de produit canadienne actuelle;
- Promotion de l'utilisation du formulaire d'entente entre le patient et le prescripteur pour faciliter la conversation entre le patient et le prescripteur et sensibiliser le patient aux méfaits liés aux opioïdes.

Le DAMM doit indiquer clairement les fournisseurs de formation continue (FC) pour les professionnels de la santé et le public ciblé (p. ex. infirmiers, médecins).

3.2.3.2 Pré-approbation des documents

Tout matériel concernant l'utilisation des opioïdes fourni directement par le titulaire de l'AMM aux professionnels de la santé doit être soumis à un organisme de pré-approbation de la publicité (OPP) reconnu par Santé Canada. L'OPP va tout d'abord déterminer si le matériel est considéré publicitaire. Par la suite, si le matériel est jugé publicitaire, l'OPP va déterminer s'il est conforme aux dispositions législatives et réglementaires avant d'être disséminé. La révision de ce matériel par l'organisme indépendant va déterminer si l'information est balancée, basée sur l'évidence et conforme aux normes de publicité établis par Santé Canada. Ce matériel doit être clairement cité en référence et ajouté en annexe au PCcGRSO. Santé Canada est l'autorité de réglementation nationale pour la publicité des produits de santé. À ce titre, Santé Canada fournit des directives à l'OPP, en plus d'examiner et de rendre ses décisions sur les cas où l'industrie serait en désaccord avec des conseils fournis par des organismes de pré-approbation.

3.2.3.3 L'autocollant d'avertissement et l'information destinée aux patients

En outre, Santé Canada a élaboré un autocollant d'avertissement et un document d'information destiné aux patients contenant des renseignements normalisés et faciles à comprendre sur l'utilisation sécuritaire et les risques associés aux opioïdes. L'autocollant et le document ont été élaborés avec la contribution d'un groupe consultatif d'experts, d'experts de Santé Canada, et d'essais d'utilisation réalisés auprès de patients. L'apposition d'un autocollant d'avertissement sur le contenant d'opioïdes sur ordonnance et la distribution du document auront lieu lorsque le médicament sera remis au patient, le plus souvent dans une pharmacie. Le rôle du DAMM dans cette partie du programme d'éducation se limitera à l'évaluation de l'efficacité décrite dans la section suivante.

3.2.4 Évaluation de l'efficacité des activités d'atténuation des risques

Conformément aux conditions s'appliquant au DIN d'un produit opioïde, le DAMM devra fournir une section détaillée sur l'évaluation de l'efficacité des activités d'atténuation des risques qui :

i) décrit les activités que le fabricant réalisera pour évaluer l'efficacité des activités d'atténuation des risques par rapport aux résultats en matière de santé chez les Canadiens qui utilisent NOM DU MÉDICAMENT; et
ii) fournit les échéanciers pour la réalisation de ces activités.

Dans l'ensemble, les stratégies visant à évaluer l'efficacité de l'atténuation des risques visent à déterminer :

- Si la mesure d'atténuation des risques atteint le niveau souhaité de gestion des risques. Toutes les mesures objectives (chiffrables) visant à déterminer la réussite de la gestion des risques sont considérées comme des indicateurs de résultats.
- Si la réduction des risques a été mise en œuvre avec succès. Toutes les mesures objectives (chiffrables) visant à évaluer la réussite de la mise en œuvre de la mesure d'atténuation des risques sont considérées comme des indicateurs de processus.

Puisque le but ultime d'une activité d'atténuation des risques est d'améliorer la sécurité (réduire au minimum ou prévenir les méfaits), le DAMM doit fournir des indicateurs de résultats afin de se conformer aux conditions.

Exemples d'indicateurs de résultats acceptables :

- Fréquence ou taux des méfaits liés aux opioïdes (avant et après la mise en œuvre des mesures d'atténuation des risques);
- Tout paramètre mesuré relativement aux changements dans la gravité des effets sur la santé (hospitalisations ou décès) qui se rapportent aux méfaits liés à l'utilisation des opioïdes (avant et après la mise en œuvre des mesures d'atténuation des risques).

Les mesures suivantes des indicateurs de processus peuvent être utilisées pour évaluer le rendement des programmes d'éducation :

- Nombre et pourcentage des professionnels de la santé ayant terminé le module d'éducation;
- Mesures de la sensibilisation aux risques des médecins ou des patients (avant et après la mise en œuvre des programmes d'éducation);
- Toute mesure liée au changement dans les habitudes de prescription, comme le nombre de patients auxquels des opioïdes ont été prescrits selon le schéma posologique recommandé (avant et après la mise en œuvre des programmes d'éducation);
- Mesures de la distribution ou de la réception du matériel éducatif du patient.

L'évaluation de l'efficacité de l'atténuation des risques est un domaine en évolution rapide sans normes universellement acceptées. En général, les outils suivants sont utilisés :

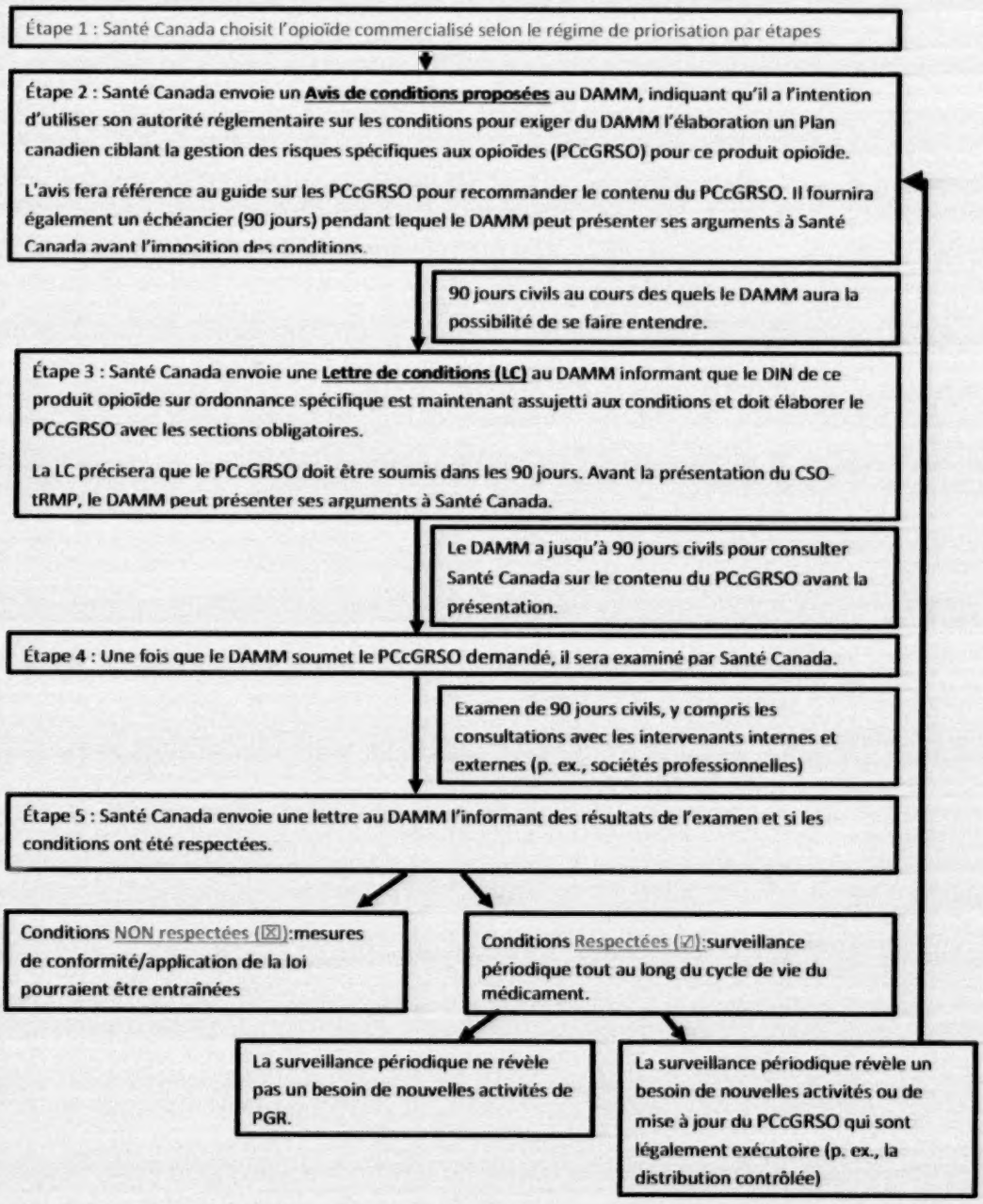
- Études de surveillance des principaux résultats en matière d'innocuité;
- Études sur l'utilisation des médicaments;
- Enquêtes auprès des prescripteurs ou des patients.

Défis possibles dont le DAMM devrait discuter dans le PCcGRSO lors de l'interprétation des données issues de l'évaluation de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques :

- Étant donné que plusieurs mesures d'atténuation des risques peuvent être mises en œuvre en même temps à la suite de différents efforts fédéraux, provinciaux, locaux ou institutionnels, il peut être difficile d'isoler l'impact d'une mesure particulière d'atténuation des risques sur les résultats en matière de santé.
- Il faudra peut-être déterminer combien de temps il faudra pour observer l'impact de l'atténuation des risques sur les résultats globaux en matière de santé. Par exemple, la réduction du nombre de nouvelles ordonnances pourrait ne pas avoir d'impact immédiat sur les méfaits liés aux opioïdes.
- Comment les changements souhaitables dans les indicateurs de processus peuvent influencer (positivement ou négativement) l'interprétation des indicateurs de résultats. Par exemple, après la mise en œuvre de programmes d'éducation, une proportion plus élevée de patients peut être exposée à un schéma posologique plus sécuritaire (un indicateur de processus). Cela peut réduire le taux d'hospitalisation ou les appels au centre antipoison (indicateurs de résultats). Au contraire, la mise en œuvre de programmes d'éducation peut également conduire à une reconnaissance précoce des comportements problématiques (un indicateur de processus) et, par conséquent, à une augmentation des taux d'hospitalisation et des appels au centre antipoison.

3.3 Processus et échéancier de la présentation du Plan canadien ciblant la gestion des risques spécifiques aux opioïdes

Le diagramme suivant décrit le processus et l'échéancier de la présentation du PCcGRSO.



Santé Canada informera le DAMM par écrit de son intention d'assortir de conditions le DIN d'un opioïde au moyen d'un **Avis de conditions proposées** (Avis). L'avis renverra à la présente ligne directrice et fournira les délais de la présentation. Dès la publication de l'avis, une période de consultation de 90 jours civils commencera (première période de consultation), pendant laquelle le DAMM aura l'occasion d'être entendu en ce qui concerne les activités qui devraient être incluses dans le PCcGRSO.

À la fin de la première période de consultation, Santé Canada enverra une **Lettre de conditions (LC)** au DAMM pour l'aviser que l'autorisation du DIN du produit est maintenant assujettie à des conditions particulières (c.-à-d. l'élaboration d'un PCcGRSO), conformément aux exigences réglementaires énoncées au paragraphe C.01.014.21 (2). Dès la publication de la LC, une autre période de consultation d'une durée maximale de 90 jours civils commencera (deuxième période de consultation), au cours de laquelle le DAMM aura une autre occasion d'être entendu avant la présentation du PCcGRSO à la fin de la deuxième période de consultation.

Selon les directives de la LC, le DAMM doit préparer un PCcGRSO et le soumettre à la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada dans les 90 jours civils qui suivent la date de la LC. Dès la réception du PCcGRSO, la DPSC commencera le processus d'examen. Une fois l'examen terminé, une **Lettre d'examen de PCcGRSO** sera envoyée au DAMM pour lui communiquer les résultats, généralement dans les 90 jours civils qui suivent l'acceptation du PCcGRSO aux fins d'examen.

Conformément à la LC, le DAMM doit fournir chaque année à Santé Canada un PCcGRSO mis à jour. Santé Canada coordonnera l'examen du PCcGRSO soumis avec l'examen des rapports annuels exigés en vertu de l'article C.01.018 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Santé Canada surveillera le respect des conditions par le DAMM au moyen d'une évaluation périodique des documents soumis (p. ex. mises à jour du PCcGRSO et rapports d'étude). Santé Canada exigera une modification du PCcGRSO chaque fois qu'il est jugé que les activités de pharmacovigilance ou de gestion des risques devraient être modifiées en raison de nouveaux renseignements qui pourraient entraîner une modification importante des avantages, des inconvénients ou des incertitudes associés à un médicament dans le contexte canadien, ou lorsque les résultats d'une étude ont une incidence sur le profil d'innocuité global du médicament (p. ex. caractérisation plus poussée d'un risque pour la sécurité qui nécessitera des modifications dans diverses parties du PCcGRSO).

Santé Canada publierait un nouvel avis donnant lieu à une LC chaque fois que le Ministère déterminera que la modification d'un PCcGRSO ou une nouvelle activité doit être imposée sous forme de conditions entourant l'autorisation du DIN de l'opioïde sur ordonnance.

Dans les cas où un DAMM souhaite apporter une modification à un PCcGRSO approuvé, le DAMM doit consulter Santé Canada pour obtenir des conseils sur le type de changement (p. ex. modification ou avis) et les exigences relatives aux données à l'appui.

Note aux promoteurs qui prévoient soumettre une présentation de nouveau médicament pour un produit opioïde :

PCcGRSO :

Les conditions qui exigent la présentation d'un PCcGRSO s'appliquent aux produits auxquels est attribué un DIN. Par conséquent, aucun PCcGRSO n'est exigé au moment de la présentation de nouveau médicament au Canada.

Cependant, en tant que mesure proactive, les promoteurs qui demandent l'autorisation d'un produit contenant des opioïdes sont encouragés à soumettre à Santé Canada toute question potentielle liée au contenu du PCcGRSO aux réunions préalables à la présentation. Les représentants de la DPSC qui sont présents aux réunions préalables à la présentation fourniront des directives qui décrivent les attentes de Santé Canada en ce qui concerne le contenu et le format appropriés du PCcGRSO.

PGR qui couvre les méfaits non liés aux opioïdes :
Dans le cas d'un PGR qui couvre des risques qui dépassent la portée du PCcGRSO, consultez le document d'orientation de Santé Canada intitulé *Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi*[4] pour connaître le processus et les échéanciers pertinents.

3.4 Processus de mise en œuvre et application

La mise en œuvre de cette procédure incombe principalement aux bureaux d'examen de la Direction des produits de santé commercialisés.

La mise en œuvre suivra une approche progressive, qui commencera par les opioïdes prioritaires, tels que déterminés par le Ministère, à la lumière des commentaires du Groupe consultatif scientifique sur les opioïdes. Le groupe a convenu que tous les opioïdes comportent un risque de méfait, mais il a suggéré au Ministère d'accorder la priorité aux opioïdes qui sont impliqués à l'heure actuelle dans la majorité des méfaits liés aux opioïdes au Canada. Ces opioïdes sont désignés comme étant de « grande priorité » et comprennent tout produit pharmaceutique contenant comme ingrédient actif un agoniste complet du récepteur opioïde μ pour lesquels il existe un facteur de conversion en milligrammes d'équivalent de morphine (MEM) égal ou supérieur à 1 par au moins une voie d'administration (par exemple, le fentanyl, l'hydrocodone, l'hydromorphone, la méthadone, la morphine, la norméthadone, l'opium, l'oxycodone et l'oxymorphone)[2].

Les opioïdes qui ne satisfont pas à ce critère (comme le tramadol et la codéine) présentent quand même un risque de méfaits liés aux opioïdes. Par conséquent, des PCcGRSO seront demandés pour les autres opioïdes sur ordonnance à une étape ultérieure de la mise en œuvre.

Toutes les conditions seront exécutoires en vertu de l'article 21.7 de la *Loi sur les aliments et drogues*. Cela signifie que si un titulaire d'autorisation ne répondait pas aux demandes du Ministère de se conformer aux conditions imposées (p. ex. en omettant de soumettre un PCcGRSO dans les délais précisés dans la LC ou d'inclure les sections obligatoires), le Ministère pourrait envisager de prendre des mesures de conformité et d'application, aux termes de sa Politique de conformité et d'application[16].

Les autres dispositions réglementaires qui concernent actuellement la conformité et l'application, telles que l'arrêt de la vente, les modifications de l'étiquette ou l'annulation de l'autorisation, continueront de s'appliquer aux opioïdes, comme elles s'appliquent à tous les médicaments commercialisés.

3.5 Période de consultation et demandes d'état

La durée totale de la période de consultation est d'au plus 180 jours civils, soit 90 jours avant l'émission de la LC et jusqu'à 90 jours après.

Au cours de cette période de consultation, le fabricant peut déposer des observations afin d'obtenir des éclaircissements supplémentaires ou de justifier les raisons pour lesquelles il estime que certains éléments proposés dans les présentes lignes directrices peuvent ne pas être réalisables ou ne sont pas justifiés. Les justifications du fabricant doivent être accompagnées de données probantes bien fondées. Santé Canada donnera des conseils fondés sur les meilleures connaissances scientifiques actuelles et l'expertise dans ce domaine, et sur la base des documents fournis par le fabricant. Santé Canada peut demander l'avis d'experts du domaine pertinent (dans les cas où cette expertise n'est pas disponible à l'interne), afin de déterminer le plan d'action le plus approprié. Par exemple, l'avis d'un expert scientifique peut être demandé quant aux questions relatives aux plans d'étude proposés.

Le secteur de programme procédera à un examen pour décider des prochaines étapes en fonction du mérite des arguments du DAMM et des informations reçues des experts.

Les fabricants qui ont des questions concernant leurs PCcGRSO devraient communiquer avec le gestionnaire de projets réglementaires de la DPSC (voir les coordonnées à l'annexe 1).

Annexe 1 – Coordonnées

Les DAMM sont priés de soumettre les PCcGRSO et les engagements de suivi au

Santé Canada
Section de la gestion de projets réglementaires
Bureau des produits pharmaceutiques et des matériels médicaux commercialisés (BPPMMC)
Indice de l'adresse 1912A
200, promenade Eglantine
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Courriel : hc.mpmdb.rpm-bppmmc.gpr.sc@hc-sc.gc.ca
Télécopieur : 613-960-9754

Références

1) **Santé Canada. Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (opioïdes).** http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2018/2018-05-02/html/sor-dors77-fra.html.
2) **Santé Canada. Groupe consultatif scientifique sur les opioïdes (GCS sur les opioïdes).** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/groupes-consultatifs-experts-scientifiques/opioides.html.
3) **Santé Canada. Opioïdes dont l'autorisation de mise en marché est assortie de conditions.** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/liste-opioides.html
4) **Santé Canada. Ligne directrice - Présentation des plans de gestion des risques et des engagements en matière de suivi.** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/ligne-directrice-presentation-plans-gestion-risques-engagements-matiere-suivi.html.
5) **Santé Canada. Évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central.** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/usage-abusif/ligne-directrice-evaluation-clinique-risque-abus-associe-medicaments-agissent-systeme-nerveux-central.html.
6) **Santé Canada. Distinction entre les activités publicitaires et les autres activités.** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/exigences-reglementaires-publicite/politiques-lignes-directrices/politique-distinction-activites-publicitaires-activites.html.
7) **CIOMS. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII.** https://cioms.ch/shop/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/.
8) **European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (Rev 3).** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf.
9) **Smith SM, Dart RC, Katz NP et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. Pain 2013;154(11):2287-2296.**
10) **European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Annex I - Definitions (Rev 3).** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236400.pdf.
11) **Furlan AD, MacDougall P, Pellerin D et al. Overview of four prescription monitoring/review programs in Canada. Pain Res Manag 2014;19(2):102-106.**
12) **Organisation mondiale de la Santé. Syndrome de dépendance.** http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/, **date citée, le 19 avril 2018.**
13) **Organisation mondiale de la Santé. Syndrome de sevrage.** http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/, **date citée, le 19 avril 2018.**
14) **Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain -- Misconceptions and Mitigation Strategies. N Engl J Med 2016;374(13):1253-1263.**
15) **CIOMS. Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products: Report of CIOMS Working Group IX.** https://cioms.ch/shop/product/practical-approaches-to-risk-minimisation-for-medicinal-products-report-of-cioms-working-group-ix/.

16) **Politique de conformité et d'application (POL-0001)**. https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/politiques-normes/politique-conformite-application-0001.html.